

ADHESIVES

FP1091PCT-US

ISR-①/4
=(Spec-④/4)

Also published as:



WO0044846 (A1)
EP1165716 (A1)
US6632906 (B1)
MXPA01007702 (A)
EP1165716 (A0)

more >>

Publication number: JP2002535475T

Publication date: 2002-10-22

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International:

A61F13/02; A61K9/70; A61L15/58; C08F220/18; C08F220/58;
C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02; C09J125/14; C09J131/04;
C09J133/06; C09J133/12; C09J133/20; C09J133/26;
C09J139/06; C09J153/00; C09J201/00; A61F13/02; A61K9/70;
A61L15/16; C08F220/00; C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02;
C09J125/00; C09J131/00; C09J133/06; C09J133/18;
C09J133/24; C09J139/00; C09J153/00; C09J201/00; (IPC1-7):
C09J201/00; A61F13/02; A61K9/70; C08F220/18; C08F220/58;
C08F293/00; C09J7/02; C09J11/02; C09J125/14; C09J131/04;
C09J133/06; C09J133/12; C09J133/20; C09J133/26;
C09J139/06; C09J153/00

- european:

A61K9/70E; A61L15/58M; C09J7/02FD

Application number: JP20000596094T 20000131

Priority number(s): GB19990002063 19990129; GB19990027922 19991125;
WO2000GB00273 20000131

Report a data error here

Abstract not available for JP2002535475T

Abstract of corresponding document: WO0044846.

An adhesive material is suitable as a bioadhesive and comprises an adhesive polymer and a plasticiser therefor, wherein the adhesive is cross-linked, characterised in that the adhesive comprises ketone groups cross-linked by a polyamine cross-linking agent. Such adhesives have good cohesion and low dermal irritation.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-535475¹

(P2002-535475A)

(43) 公表日 平成14年10月22日 (2002. 10. 22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	チート* (参考)
C 0 9 J 201/00		C 0 9 J 201/00	4 C 0 7 6
A 6 1 F 13/02	3 1 0	A 6 1 F 13/02	3 1 0 J 4 J 0 0 4
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 J 0 2 6
C 0 8 F 220/18		C 0 8 F 220/18	4 J 0 4 0
220/58		220/58	4 J 1 0 0
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-596094(P2000-596094)
 (86) (22) 出願日 平成12年1月31日 (2000. 1. 31)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年7月30日 (2001. 7. 30)
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 0 0 / 0 0 2 7 3
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 4 4 8 4 6
 (87) 国際公開日 平成12年8月3日 (2000. 8. 3)
 (31) 優先権主張番号 9 9 0 2 0 6 3 . 8
 (32) 優先日 平成11年1月29日 (1999. 1. 29)
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)
 (31) 優先権主張番号 9 9 2 7 9 2 2 . 6
 (32) 優先日 平成11年11月25日 (1999. 11. 25)
 (33) 優先権主張国 イギリス (G B)

(71) 出願人 ストラカン・リミテッド
 イギリス国バーミューダ・ハミルトン・H
 M11・チャーチ・ストリート・22
 (72) 発明者 神山 文男
 京都府大山崎町円明寺脇山1丁目283番
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外7名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 接着剤

(57) 【要約】

本発明の接着剤は、接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含むことを特徴とする接着性物質である。可塑剤は接着剤の17%と200% W/Wの間を構成する。そのような接着剤は、良好な粘着性を有し、皮膚刺激が少ない。また、本発明の接着剤の製造方法は、実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含むものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含むことを特徴とする接着性物質。

【請求項2】 架橋されたケトン基が、架橋前に、実質的にエノール化の傾向を有していない請求項1記載の接着剤。

【請求項3】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも100倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項4】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも10⁴倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項5】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも10⁶倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項6】 アクリル酸ブロックコポリマーである請求項1乃至5のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項7】 アクリル酸アルキル及び／又はメタクリル酸アルキルモノマー残基を含む請求項1乃至6のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項8】 アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、又はメタクリル酸トリデシルモノマー残基又はそれらの混合物を含む請求項7記載の接着剤。

【請求項9】 極性モノマーの残基をさらに含む請求項1乃至8のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項10】 前記極性モノマーが、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、ビニルアセテート、又はそれらの混合物である請求項9記載の接着剤。

【請求項11】 1以上のケトン基が、脂肪族、オレフィン性不飽和ケト

モノマー残基から提供される請求項1乃至10のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項12】 前記残基が、ケト基を含む脂肪族一塩基酸又は二塩基酸のビニルエステル又はアリルエステルの残基である請求項11記載の接着剤。

【請求項13】 アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミド残基の組み合わせを含む請求項1乃至12のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項14】 前記残基が、約4:4:3の比で存在する請求項13記載の接着剤。

【請求項15】 前記可塑剤が、ミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸メチルである請求項1乃至14のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項16】 前記可塑剤が、接着剤の約17%と71%w/wの間を構成する請求項1乃至15のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項17】 前記可塑剤が、接着剤の約37%と62%w/wの間を構成する請求項1乃至16のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項18】 ポリアミンが、ジアルキルトリアミンである請求項1乃至17のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項19】 ポリアミンが、ジエチレントリアミン又はアジピン酸ジアミンである請求項1乃至18のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項20】 硬いセクションを形成するモノマー残基がスチレン、 α -メチルスチレン、メタクリル酸メチル及びビニルピロリドン、及びそれらの混合物から選択される、ブロックコポリマーである請求項1乃至19のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項21】 モノマーがスチレン及び/又はポリメチルメタクリレートから選択される請求項20記載の接着剤。

【請求項22】 テープとして適用したときに、テープが皮膚に適用でき、皮膚表面の角質層の層を除去せずに、剥がすことができるような接着強度を有する、請求項1乃至21のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項23】 約1.6g/mm乃至約8g/mmの接着強度を有する、請求項22記載の接着剤。

【請求項24】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むテープ。

【請求項25】 医療用途の請求項24記載のテープ。

【請求項26】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むモノト。

【請求項27】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含む経皮パッチ。

【請求項28】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含み、接着剤が薬剤又は抗菌剤を含むテープ又はパッチ。

【請求項29】 含まれる物質が、添付の実施例のいずれかに例示されているものである請求項28記載のテープ又はパッチ。

【請求項30】 実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含む、接着性物質の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体接着剤(bioadhesive)として使用するのに適し、接着性のポリマー及び可塑剤の両方を含む接着剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

生体接着剤については種々の適用が存在し、これには例えば医学テープ及び経皮パッチが含まれる。このような製品の製造は、十分に進歩しているが、接着性の問題がある。

【0003】

医学テープの接着性が強すぎる場合、除去は苦痛を伴い、皮膚の剥離を伴うであろうが、これは刺激を引き起こし、そして患者が服用しているかもしれない任意の薬に対しての感作を生じるかもしれない。

【0004】

接着力が弱すぎる場合、パッチ又はテープはあるべきよりも前に皮膚からはがれてしまう傾向にあるであろう。そのため、強力すぎずに苦痛ではなく、そして弱すぎずに相対的に無用であることのないように適合した生体接着剤の開発が行われている。

【0005】

最近になって強力な接着剤は、可塑剤で調節できることが確立された。そのようなものは概して、接着性ポリマー中に導入された油性物質の形態をとっている。このような油性物質の導入の効果は、当該接着剤の物理的構造を軟化しつつも、同時に接着剤と皮膚との間の界面に作用して、その接着性をいくぶん弱くし剥離を防止することを助けることである。このような有益なタイプの接着剤は、電気絶縁テープのある種のタイプのものにおいてまず知られるようになった。

【0006】

このような軟化した、又は可塑化した接着剤の問題は、医学的に十分に許容される程度に弱められたとたん、その接着力が弱すぎるものになってしまうことで

ある。従ってこのような接着剤は、例えば経皮パッチ又は外科テープとして使用される場合、不十分な完全性しか有せず、破れやすく、接着剤のかけらを皮膚上に残す。

【0007】

EP-A-450986は、ミリスチン酸イソプロピル(IPM)で可塑化され、そしてニトログリセリン（これは可塑剤としての働きを持つ）をも含むアクリル接着剤を開示している。この接着剤の接着性を改善するために、エアロゾルシリカでの架橋が行われた。このような架橋の問題は、当該エアロゾルシリカを十分に細かく分割し、そしてこれを接着剤全体に均一に取り込むことの技術的困難性にある。このような架橋は一般的には実用的ではないであろう。

【0008】

US-A-5298258はより広く、上記の問題を解決することを目的としている。そしてこれはアクリル接着剤であって相当量の可塑剤を含むものを開示している。接着剤を架橋する種々の方法が述べられていて、これにはUV照射及び露出が含まれるが、金属アルコラート、金属キレートや、三官能性イソシアネートでの化学的な架橋が好ましい。このような接着剤の架橋には、活性な水素、一般にはカルボキシル又はヒドロキシル基の形態にあるものの存在が必要であり、典型的には所望の官能基を有するモノマーの形態である。

【0009】

このようなシステムの問題は架橋の性質に関してのものであるが、その場合、接着剤（例えばカルボキシル基）、又は架橋剤（例えばアルミニウムアルコラート中のアルミニウム）の何れかにおいて活性な化学的試薬が必然的に関与している。多くの薬剤は、このような基と反応するか又は相互作用することが可能であり、これによって、例えば当該薬剤の崩壊や、架橋の単純なブロッキング等の問題が生じることがある。例えば、薬剤が弱塩基性である場合、これは接着剤上に存在するカルボキシル基と相互作用することができ、これによって架橋剤と競合する。

【0010】

W099/02141は、ソフトなセグメントが架橋されたブロックコポリマーを開示し

ているが、これらのコポリマーは、経皮パッチにおける薬剤保持性の生体接着剤に適している。しかしながらこれらの接着剤は、可塑剤が導入された場合には、粘着性の喪失の問題がある。

【0011】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

驚くべきことに、良好な粘着性と接着性とを有し、刺激の低い満足のゆく医学的接着剤であって、接着性ポリマー及び可塑剤を含むものを提供することが可能であることが判明したが、ここで当該ポリマーは、接着剤中に存在するケトン基と反応するポリアミンで架橋されている。このような接着剤はまた、他の非医学的適用であって、例えばパッチやテープ等の物質の一定の領域に、限られた期間のみ適用することが望ましいものにおいて有益である。

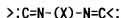
【0012】

【発明の実施の形態】

従って第一の態様において本発明は、生体接着剤としての使用に適し、接着性のポリマーと、そのための可塑剤とを含む接着性物質であって、当該接着剤は架橋され、当該接着剤は、ポリアミン架橋剤で架橋されたケトン基を有することを特徴としているものを提供する。

【0013】

疑いのないようにするため、本発明は本願に開示された新規の接着物質であって、そのポリマー及び／又はコポリマー成分が架橋されていて、当該架橋の少なくとも一部が、下記の部：



(ここで、炭素原子はそれぞれのポリマー及び／又はコポリマー成分の部分であり、それぞれのXは、同一又は異なっていて、好ましくは同一であり、そして本発明のポリアミン架橋剤の必須のアミン基を保持するのに使われる何れの基と全く同一である)

を含むものを包含するものとする。

【0014】

従って、例えばヒドラジンの場合にはXは存在する必要はないことがわかるで

あろう。更には、2を越える適切なアミン基をXに結合してもよいが、Xはしばしば、 $X^1-N<$ ；又は $X^2(NA-)_2$ （ここで、 X^1 及び X^2 は、Xの核を表し、そして $-N<$ ；及びNA基は、 $-N=C<$ ；基（ここでそれぞれのAは、水素又は X^2 を有する直接的な結合を表す）を有する結合を表す）の形態をとる。

【0015】

本発明の生体接着性物質は、良好な水蒸気透過性を有することが判明したが、これにより、テープやパッチをはられた時にも皮膚が呼吸できる。更に、必須の反応基がないことは、薬剤の安定性に有益であり、更には以前はなかったある種のパッチを提供することにおいても有益であるが、なぜならば本発明の生体接着剤は概して、他の物質との非常に弱い相互作用に感受性があるためである。

【0016】

本発明の接着性ポリマーは、このような種類の適用に限定されることはなく、また、テープやパッチ等の特定の態様を参照することは、本発明の接着剤を、適宜変更を加えて導入する他の任意の潜在的な態様を参照するためのものとして理解すべきであることがわかるであろう。

【0017】

当該接着性ポリマーの性質は、本発明にとっては重要ではない。実際に、「ポリマー」という用語は、本願においては一般にポリマー、コポリマー、及びこれらの混合物を意味するものとして使用される。

【0018】

一般に、当該ポリマーは、合成ポリマーであることが好ましいが、これは質についての十分な制御を行うためと、結果の予測性のためである。合成ポリマーを使用することも、これによって所望の側鎖を必要ならば含めるようにして制御できるので有益である。本発明においては、接着性ポリマー、又はその実質的な成分は、ポリアミンと反応できる少なくとも一のケトン基を有している。

【0019】

ケトン基は、互変異性することができるが、その場合、ケトンと対応するエノール化合物との間に平衡が存在する。この平衡は一般にはケトンよりである。本発明においては、ケトン含有ポリマーは、ほとんど又は実質的にエノール化しな

い、少なくとも1のケトン基を有することが非常に好ましい。従って、当該ケトン基は、より大型の官能基の一部であるべきではなく、特にケトン基はカルボキシル基やそのいずれかの誘導体、例えばエステル結合やアミド基の一部であるべきではない。もっとも、このような基に結合したり隣接することはできる。非常に好ましくは、当該ケトン基はアルデヒド基の一部であるべきではない。

【0020】

本発明においては、架橋反応は架橋剤のアミン基とカルボニル基との間で生じることが判明した。ケトン基がケト型で安定ではない場合、反応するにしても架橋剤との反応性は乏しい。好ましい化合物は、ケト型が少なくともエノール型よりも100倍安定であるものであり、好ましくは 10^4 の桁でより安定なものであり、最も好ましくは 10^6 の桁以上、より安定なものである。好ましくは平衡定数K（エノール/ケト）は、水中で測定すると、 10^{-2} 未満、より好ましくは 10^{-4} 未満であり、最も好ましくは 10^{-6} 未満であり、更に小さくてもよい。このように、平衡はケト型を好むように大きく偏っている。他の因子はさておき、平衡がケト型へより強く偏っていればいるほど、よい。

【0021】

ケトン基がすぐにはエノール基を形成することができないことが好ましいとすると、反応性のケトン基の近傍の官能基は、ケト基がエノール化しないものが好ましい。実際にそのような官能基は、ケト基の安定化が望まれる場合には好ましい。

【0022】

ブロックコポリマーが本発明において有益である。適切なブロックコポリマーは、「ハード」セグメント（A）と「ソフト」セグメント（B）の混合物よりなるが、これはA-B-A又は（A-B） $_n$ のタイプの構造において組み合わされる。（Block Copolymers: Overview and Critical Survey, Noshay and McGrath, 1977参照）。ハードセグメントの連結は、物理的な架橋を提供するものと考えらるが、これによって接着剤の粘着性が改善される。アクリルブロックコポリマーは、ソフトセグメント及びハードセグメントを含み、当該ソフトセグメント間でのある程度の化学的架橋を有するものが好ましい。

【0023】

より具体的には、「ブロックコポリマー」という用語は本願においては、2以上の化学的に異なる、末端が連結したポリマー構造からなる高分子を意味する（Noshay and McGrath、上述）。これらの異なった、ポリマー構造、セクション、又はセグメントは、当該ブロックポリマーの「ブロック」を表し、Aセグメント及びBセグメントは、当該ブロックコポリマーの化学的に異なるポリマーセグメントを含む。本発明においては、A-B-A構造が好ましい。

【0024】

一般的には接着剤は、活性水素を有する官能基の数は最小であることが好ましいが、これは、例えば生体接着物質中に取り込むことが望ましい任意の薬剤との望ましくない反応／相互作用を回避するためである。このことは唯一の好ましい制限事項であり、何れの接着剤も当業者らにより個々の要求に応じて適合されることが理解されるであろう。例えば、一定の化合物、例えば薬剤を取り込ませるようにするために接着剤にある種の活性な基を導入することが望ましいかましくない。接着剤が医学用途を目的とはしていない場合、任意の医学的に望ましくない機能についての制限はそれほど厳格ではない。接着剤が本来の接着剤として、薬剤を有せずに使用される場合、例えば医学用テープや外科用テープ等の場合、活性な官能基を制限する必要はあまりないが、もっともこのような官能基を制限することは一般には刺激を低減するのに役立ち、また好ましい。

【0025】

活性な官能基、特に活性な水素を有するものは、一般に好ましいが、これはその環境と化学的にどのようにして相互作用するのかを考慮することなく、接着剤の任意の組成を広く使用することを可能とするためである。しかしながら上述のように、任意の個別の目的に要求される接着剤は、当業者らがよいと考えるようにして適合させることができる。従って概して化学的に不活性な接着剤が、それとは逆の要求をすることなく好ましい。

【0026】

「薬剤」という用語は、本願においては本発明の接着剤を介して投与するのに適する任意の物質又は化合物であって、典型的には経皮パッチである。薬剤保持

性を有する物質は、本願においては薬剤を吸収又は吸着できる物質であるとされる。当該物質が、経皮パッチにより分配する薬剤をロードしている場合、このような吸収及び／又は吸着は少なくとも部分的には可逆的であるべきであることが理解されるであろう。

【0027】

本発明の接着剤は、医学、及び獣医学における適用に特に有益であるが、もともと後者は、動物が包帯(dressing)やテープを除去しようとする問題があるであろう。本発明の接着剤を採用したテープは、良好な粘着と接着を呈し、痛みのある落屑が生じることなく対象体からすぐにはがれる。テープは薬剤を有している必要はないが、例えば抗菌剤などの薬剤を有していることはテープにとって有益であろうことが理解されるであろう。

【0028】

本発明の好ましい接着剤は、試験において新聞紙に貼り付けて、紙を破くことなくすぐにそれからはがせるものである。特に好ましいものは、接着性を失わず、新聞紙を破くことなく、新聞紙に繰り返しはがして再び貼り付けられるものである。このような性質を有するテープは、特に有益であり、そして本発明の好ましい態様である。

【0029】

経皮パッチ用に使用できる、薬剤を透過しない裏材の適切な例には、下記のものシート又は膜が含まれる：

ポリオレフィン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニルコポリマー(EVA)、エチレン-アクリル酸エチルコポリマー(EEA)、酢酸ビニル-塩化ビニルコポリマー、酢酸セルロース、エチルセルロース、金属蒸着膜若しくはそのシート、ゴムシート若しくは膜、海綿状合成樹脂シート若しくは膜、不織布、布、編み物、紙、及び箔。他の裏材は、当業者らには明らかであろう。

【0030】

呼吸可能性は重要であり、一般には、少なくとも医学用途においては、裏材の物質が強力でありつつも、水蒸気を通すことができるものが好ましい。経皮パッ

チの場合、水蒸気の透過性は、薬剤不透過性の要求により加減される。

【0031】

本発明の接着剤はまた、薬剤の経皮デリバリー用のパッチの構築に特に有益である。この目的に対してどの接着剤が適するかどうかについては当業者らは容易に理解できるであろうが、以下に例を挙げておく。非常に好ましいタイプの接着剤は、W0 99/02141（上記）に開示されたものに対応するが、この全体を本明細書に組み込む。接着剤が適切なケトン基を有していない場合、これは適切なモノマーを当該ポリマーの調製時に添加することによりすぐに提供される。W0 99/02141の接着剤は良好な粘着性及び接着性を有しているが、可塑剤の添加により接着が妥協する。本発明の架構によりこれらの接着剤を使用することが可能になるが、これに際して優れた薬剤保持能力が保持され、そして接着の程度の制御が可能になり、一方で痛みと刺激が伴わないパッチの除去が可能である。

【0032】

本発明の接着剤の応用には、一時的にテープ又は他の対象をデリケートな表面に固定するための接着性テープが含まれる。接着は良好であるが、テープの除去はデリケートな表面を損なわずに容易に行える。当該接着剤は、メモ帳タイプのもの、例えば紙やプラスチックなどの適切な書き込み表面が一時的に任意の表面に固定できるものにも使用することができる。本発明の接着剤を使用することは、使用者がメモ帳がべた付くことを心配する必要がないことを意味するが、それは何れの通常の表面を損なうことなく、容易に除去できるからである。

【0033】

多くの接着剤が既知であるが、当業者らにはどの接着剤が本発明において有用であるかは明らかであろう。一般に、アクリレートやメタクリレートベースのものが好ましく、そしてアクリル酸アルキル及びメタクリル酸アルキルにより粘着性及び接着性が提供される。適切なアクリル酸アルキル及びメタクリル酸アルキルには、アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、メタクリル

酸トリデシルが含まれるが、もっともほかの適当なアクリレートやメタクリレートもまた当業者には明らかであろう。アクリル酸ブロックコポリマーは、本発明の使用に適し、そしてこのアクリル酸ブロックコポリマーは、少なくとも50重量%のアクリル酸アルキル又はメタクリル酸アルキルの（コ）ポリマーを含む。

【0034】

接着剤が経皮パッチに使用される場合は特に、極性のモノマーをアクリル酸アルキル又はメタクリル酸アルキルとともに共重合させることが好ましく、これにより一定の薬剤の溶解度を向上させる。このような極性モノマーの適切なものには、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、及び酢酸ビニルが含まれる。

【0035】

ジアセトンアクリルアミド、又はジアセトンアクリルアミドと酢酸ビニルとの組合せが本発明においては有益である。ジアセトンアクリルアミド成分により、酢酸ビニルよりも更に有利な薬剤装填能力が得られるが、酢酸ビニルは、重合速度を促進し、これは商業的に重要である。二つの極性モノマーが接着剤中において使用される場合、それぞれのモノマーのレベルは、薬剤の最適な保持とデリバリーが得られるようにして操作することができる。

【0036】

使用する場合には、ジアセトンアクリルアミド又は他の極性モノマー、例えばメタクリル酸ヒドロキシエチルや酢酸ビニルは、モノマー混合物の50%w/w未満の量で存在することが好ましいが、これによって例えば接着性が低下するためである。しかしながら、接着が重要ではない場合、薬剤装填の十分なレベルは、過剰な極性モノマーにより得られる。

【0037】

一般に、コポリマーの形態で接着剤を提供することが好ましい。好ましいブロックコポリマーの場合、少なくともソフトセグメントはコポリマーであることが好ましい。これはより多様性のあるポリマーからの選択を行う点において有利であるのみならず、必須のケトン基を提供する点においても有利である。適切なモ

ノマー（コモノマー）は、当業者らにはすぐにわかるで有るし、本質的には選択するシステムにおいて共重合し、必須のケトン基を提供する化合物に限定されるのみである。

【0038】

適切なケトン提供モノマーの例には、脂肪族、オレフィン族が不飽和のケト化合物、好ましくはモノケト化合物、例えばケトン基を含み、適切な数、例えば3乃至8の炭素原子を有する、脂肪族モノ塩基性又は二塩基性の酸のビニルエステルやアリルエステルなどが含まれる。このような適切な酸には、ビルビン酸、アセト酢酸、及びレブリン酸が含まれ、このようなものの適切なエステルは、ビニルアルコールエステルである。例えば一の適切な化合物は、ビルビン酸ビニルアルコールエステルであって、式： $H_2C=CH-O-CO-CO-CH_3$ を有するものである。

【0039】

他の適する化合物には、脂肪族アミドであって、窒素上においてビニル又はアリル基で置換されたものが含まれ、そして他の適するモノマーは、オレフィン族が不飽和のケトン、例えばビニルメチルケトン、及びビニルエチルケトン等である。しかしながら、現時点でより好ましいモノマーはジアセトンアクリルアミドであり、これは容易に商業的に入手可能であり、 $CH_2=CH-CONH-C(CH_3)_2-CH_2-COCH_3$ の構造を有する。本発明の接着剤の特に好ましい態様は、アクリル酸ブチル、アクリル酸2エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミドを、好ましくは約4：4：3の比で、接着剤としてか又はブロックコポリマーのソフトセグメントとして使用するが、もっとも、他の適切な調製物も当業者らには明らかであろう。特に言及しないかぎり、比率と割合は、本願では重量比である。

【0040】

本発明は、特定の可塑剤に限定されない。可塑剤に唯一必要とされることは、それが接着剤に対して適切であるということである。例えば、接着剤の外に漏れて、接着を妨げることから、例えば、上記好ましい接着剤を用いると、天然に生じるヒマシ油は適切でないことがわかる。しかしながら、適切な可塑剤は、当業者が容易に確認できる。特に、接着剤と可塑剤との単純な混合物は、生体接着物質、または生体接着剤として使用するのに適した物質（ここでは、この表現を交

換可能に使用する)を与える。これは、一般的に表された広い一般的な範囲内で、分離せず、且つ、接着性である。一般的に、可塑剤があまりに少なすぎると、一般的に、強すぎて、且つ、柔軟性の不十分な接着物質を生じるが、可塑剤が多すぎると、一般的に、接着剤の分裂を導き、不十分な接着性としてしまう。

【0041】

一般的に、可塑剤は、接着剤の約20から200%、特に約40%から160%、好ましくは約60から120%の量で用いることができ、約100%が、一般的に良好な結果を与える。しかしながら、種々の可塑剤が、種々の接着剤に対して種々の最適量を有することが理解できる。

【0042】

可塑剤は、一般的に高い沸点を有する液体であり、適切な例は、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールのようなグリコール；オリブ油、ヒマシ油、スクアレンおよびラノリンのような脂肪およびオイル；ジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドンおよびイソソルビトールのような有機溶剤；液体界面活性剤；ジイソプロピルアジパート、フタラートおよびジエチルセバカートのような特定の可塑剤；流動パラフィンのような炭化水素；エトキシ化ステアリアルアルコール、グリセロールエステル、イソプロピルミリスタート、イソトリデシルミリスタート、エチルラウラート、N-メチルピロリドン、エチルオレアート、オレイン酸、イソプロピルアジパート、イソプロピルバルミタート、オクチルバルミタートおよび1,3-ブタンジオールを含む。上記の中でも、フタラート、イソプロピルミリスタート、イソトリデシルミリスタートおよびオクチルバルミタートが、現在のところ好ましい。これらの物質は、単独または混合物として用いることができる。

【0043】

本発明で使用されるポリアミンは、接着剤のケトン部と反応する二以上のフリアミンを有するべきである。最も簡潔な実施態様では、ヒドラジンまたはヒド

ラジン水和物を、ポリアミンとして用いることができる。しかしながら、反応性アミンが、別の窒素原子、または別の窒素原子と同一または一般的に等価の電気陰性度を与える別の基に、直接結合されることが、非常に好ましいことを確認した。かくして、ジヒドラジン化合物および結合アミン化合物は特に好ましい。後者の例は、ジアルキルトリアミン、特にジエチレントリアミンを含むが、その他の適切なトリアミンおよびポリアミン化合物は、当業者にとって自明であろう。

【0044】

ジヒドラジン化合物は、特に好ましくは、多塩基有機酸、特にジカルボン酸のジヒドラジドである。芳香族ジカルボン酸の例は、フタル酸、イソフタル酸およびテレフタル酸を含むが、その他のものも当業者には自明であろう。特に好ましいジヒドラジドは、脂肪族飽和ジカルボン酸、特に2-10の炭素原子を有するもののジヒドラジドであり、且つ、シュウ酸とセバシン酸のジヒドラジドが適切な例であるが、アジピン酸のジヒドラジドが現在のところ好ましい（アジピン酸ジアミンおよびアジピヒドラジドとしても知られている）。ポリヒドラジドも使用できることは明らかである。

【0045】

ポリアミンは、接着剤の約0.05%から2%の間、特に約0.3%から1%の間の量で使用されるのが好ましいが、個々のポリアミンは、種々の接着剤に対して種々の最適量を備えている。さらに、必要とされるポリアミンの量は、使用される可塑剤の量に基づいて変化する。添加される架橋剤の量は、接着剤のゲル化をもたらす、且つ、接着剤が架橋後に溶剤により溶解されない程度であることが好ましい。

【0046】

ブロックコポリマーの硬い部分(hard portion)として使用するのに適したポリマーは、室温以上のガラス転移温度を有する。硬いセグメントポリマーの形成に使用するのに適したモノマーは、スチレン、 α -メチルスチレン、メチルメタクリレートおよびビニルピロリドンを含むが、別の適切なモノマーも当業者には自明であろう。ポリスチレンおよびポリメチルメタクリレートは、本発明に適合していることが見出された。

【0047】

ブロックコポリマーの硬い部分は、全ブロックコポリマーの3-30%w/w、特に好ましくは5-15%w/wを形成することが好ましい。

【0048】

特に適切なブロックコポリマーは、ポリアミンと架橋結合する前に、少なくとも部分的に化学的に架橋結合した柔軟な部分を有する。かかる最初の架橋結合は、適切な架橋結合剤によって実行される。架橋結合剤が、重合の際に柔軟なセグメントへの取り込みに適したモノマーの形態であることが、特に好ましい。好ましくは、架橋結合剤は、モノマーの分子当たりに、例えばビニル基のような、二以上のラジカル重合可能な基を有し、その少なくとも一つが最初の重合の際に変化せずに、得られたブロックコポリマーの架橋結合を可能にする傾向を有する。

【0049】

本発明で使用するのに適した最初の架橋結合剤は、ジビニルベンゼン、メチレンビスアクリルアミド、エチレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、エチレングリコールテトラアクリラート（メタクリラート）、プロピレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、ブチレングリコールジアクリラート（メタクリラート）、またはトリメチロールプロパントリアクリラート（メタクリラート）を含むが、別の適切な架橋結合剤は、当業者にとって自明であろう。好ましい最初の架橋結合剤は、テトラエチレングリコールジメタクリラートである。最初の架橋結合剤は、ブロックコポリマーの約0.01-0.6重量%を含むことが好ましい。特に、0.1-0.4重量%が好ましい。

【0050】

単量体成分からブロックコポリマーを生成する方法は周知である。ブロックコポリマー部は、段階成長、アニオン性、カチオン性およびフリーラジカル法（Block Copolymers、上掲）のようないずれかの適切な方法によって生成することができる。フリーラジカル法は、溶剤およびモノマーを精製する必要がないので、アニオン性重合のような他の方法よりも一般的には好ましい。

【0051】

重合に適した開始剤は、分子当たり一以上の過酸化部を備えた重合性過酸化化合物を含む。適切な開始剤の一つは、“Perhexa MC”（1,1'-ジ-tertブチル-ペルオキシ-2-メチルシクロヘキサン、Nihon Yusi C.C.）であることが見出された。この化合物は、ブロックコポリマーの硬いおよび柔軟なセグメントの段階的重合を可能にする二つの第三級ブチルペルオキシ基を含む。開始剤CH-50-AL（Peroxid-Chemie GmbH）も、本発明の化合物の製造に適していることが見出された。反応条件の選択は、適切な開始剤が選択されれば、技術常識の範囲内である。

【0052】

この開始剤は、ブロックコポリマーの0.005-0.1重量%の量で好適に使用され、0.01-0.05重量%が特に好ましいが、選択された量は、技術常識の範囲内である。特に、この量は、混合物の瞬間的ゲル化を引き起こすほど多くすべきではなく、また、重合を遅延させて過剰の残留モノマーを残すほど少なくすべきでもない。好ましいレベルの残留モノマーは、2000ppm以下である。また、開始剤の量は、実質的に、開始剤そのものおよびモノマーの性質などを考慮して変化する。

【0053】

本発明の接着剤と関連して使用されるさらなる物質に特別な制限はないことが認められる。例えば、接着剤における薬剤の結晶化を阻害するために適切な試薬を用いることができる。ここで、接着剤は例えばバッチで使用されるものである。多くの薬剤は、当業者にとって自明であり、ポリエチレングリコールは一般的に特に有効である。しかしながら、一般的に、本発明のバッチから誘導される化合物は、従来技術のシステムよりも結晶化しにくいことが見出された。

【0054】

本発明の生体接着物質が、薬剤を保持するためにバッチと共同して使用される場合に、適切な薬剤は、生物学的に活性化化合物または、治療、予防またはその他の有益な薬理学的または生理学的効果を有する化合物の混合物である。

【0055】

本発明の生体接着物質と組み合わせて使用される薬剤の例は、抗不整脈剤、抗

凝固剤、抗糖尿病剤、抗癌剤、抗真菌剤、抗痛風剤、抗マラリア剤、抗ムスカリン剤、抗腫瘍剤、抗原性生物剤、甲状腺および抗甲状腺剤、抗不安鎮静剤および神経弛緩剤、ベータ遮断剤、骨代謝に影響を与える薬剤、強心剤、キレート剤、解毒剤および拮抗剤、コルチコステロイド、咳止め剤、去痰剤および粘液溶解剤、皮膚科学剤、利尿剤、胃腸薬、全身および局所麻酔剤、ヒスタミンH1およびH2レセプター拮抗剤、硝酸塩、ビタミン、オピオイド鎮痛剤、副交感神経作用剤、ぜん息治療剤、筋弛緩剤、興奮剤および食欲抑制剤、交感神経作用剤、甲状腺剤、キサンチン、脂質調節剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗関節炎剤、鎮痙剤、抗うつ剤、抗精神病剤、精神安定剤、麻酔拮抗剤、抗振せん麻痺剤、コリン作用薬、抗ガン剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗生物質、食欲抑制剤、制吐薬、抗コリン作用剤、抗ヒスタミン剤、抗片頭痛剤、冠状、大脳または末梢血管拡張薬、ホルモン剤、避妊薬、抗血栓剤、利尿薬、抗高血圧剤および心臓血管剤を含む。他の薬剤は、当業者にとって自明であろう。

【0056】

特定の薬剤の例は、エストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル(levonorgestrel)、ノルエチステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびこれらのエステルのようなステロイド；ニトログリセリンおよびイソソルビドニトレートのようなニトロ化合物；ビタミンD₂およびD₃、ニコチン、クロロフェニラミン、テルフェナジン、トリプロビジン(triprobidine)、ヒドロコルチゾン、ピロキシカムのようなオキシカム誘導体、ケトプロフェン、チオムカーゼ(thiomucase)のようなムコ多糖類、ブプレノルフィン、フェンタニール、ナロキソン、コデイン、ジヒドロエルゴタミン、ピゾチリン(pizotiline)、サルブタモール、テルブタリン、ミソプロストールおよびエンプロスチル(enprostil)のようなプロスタグランジン、オメプラゾール、イミプラミン、成長放出因子およびソマトスタチンのようなベンズアミド、クロニジン、ニフェジピンのようなジヒドロピリジン、ペラバミル、エフェドリン(ephedrine)、ピンドロール、メトプロロール、スピロラクトン、塩酸ニカルジピン、カルシトリオール、ヒドロクロロチアジドのようなチアジド、フルナリジン、モルシドミン(molsidomine)のようなシドノミド(sydononimides)、ヘパリン

画分のような硫酸化ポリ多糖、並びに、これらの薬学的に許容できる等価物、および薬学的に許容できる適切な酸および塩基と上記化合物との薬学的に許容できるエステルおよび塩を含む。種々の薬剤について例示したが、一部の薬剤は経皮輸送システムに使用するのに他よりも適している。経皮輸送システムは一定量の薬剤を輸送しうるが、この量は最適な治療投与量でなくてもよい。本質的に、パッチにより輸送され、かつ、あまりに低くて有益でないレベルにおいて実質的に結晶化しないあらゆる薬剤が、本発明のパッチに使用できると考えられる。

【0057】

種々の薬剤について例示したが、一部の薬剤は経皮輸送システムに使用するのに他よりも適していることがわかる。経皮輸送システムは一定量の薬剤を輸送しうるが、この量は最適な治療投与量でなくてもよい。

【0058】

一般的に、接着性ポリマーは、当該技術分野で周知の適切な方法で調製することができ、この方法は、溶媒に調製される接着剤を含み、かつ、溶媒を除く前に、最終工程として、ポリアミンを含めることが好ましい。これを、調製された接着剤溶液と混合し、次いで、テープまたはパッチ、あるいは、かかる接着物質を必要とする他の適切な使用に適用する。本発明のさらなる利点は、架橋結合時間が実質的に減少し、そのために、製造がより容易であるということである。この溶剤は、当該技術分野で周知の通りに除くことができる。

【0059】

生体接着物質の好ましい接着強度は、テープまたはパッチに応用された場合には、そのテープまたはパッチが皮膚に接着され、次いで、皮膚表面の角質層を除くことなく剥がれる程度とされる。特に、接着強度が、約30g/インチ(～1.2g/mm)～約300g/インチ(～12g/mm)、さらに好ましくは約40g/インチ(～1.6g/mm)～約200g/インチ(～8g/mm)であることが、生体接着には好ましいが、当業者であれば適切な強度を認識できるであろう。接着強度が約300g/インチ(～8g/mm)よりも大きい物質は、テープを取り除く場合に、皮膚外層が付随して取り除かれるために、皮膚に痛みを引き起こすかもしれない。

【0060】

さらに、本発明は、実質的にエノール化できないケトン基を有する接着物質を調製すること、当該物質をその適切な可塑剤と混合すること、および、それと同時にまたはその後でさらに、ポリアミン架橋結合剤と混合すること、そしてさらに、この混合物を架橋結合反応させることを含む、上記接着物質の製造方法を提供する。この接着物質は、可塑剤とポリアミンの添加前には、通常、溶液に調製される。架橋結合は、通常、加熱条件下で行われる。

【0061】

本発明を、さらに以下の非拘束的な実施例および比較例を参照しながら例示する。

【0062】

【実施例】

実施例1：ブロックコポリマー性接着剤の調製

以下の実施例で使用される接着性化合物を、「2+1」合成において調製した。第一の工程は、ブロックコポリマーの軟性部分を効率的に提供し、第二の工程は、ブロックコポリマーの形成を達成する。第三の工程において、架橋が生じ、不溶性製品を形成する。かくしてこの工程は、主に説明のためのものであり、*in situ*で実施しなければならない。一般的に以下の実施例は、工程2の製品で開始される。工程1の製品のみを使用する場合もあり、各工程の修正は適切のように言及される。

【0063】

工程1：

115 gの2-エチルヘキシルアクリレート、84 gのジアセトンアクリルアミド、115 gのブチルアクリレート、及び0.72 gのテトラエチレングリコールジメタクリレートを混合し、均一な溶液を得た。上記溶液をフラスコに配置し、200 mlのトルエンと共に200 mlの酢酸エチルを加えた。該溶液を窒素環境下で80℃に加熱し、次いで10 mlの酢酸エチル中に溶解した0.05 gの1,1'-ジ-tert-ブチルペルオキシ-2-メチルシクロヘキサンを加えた。この温度で24時間で重合を進行させた。この工程により、軟性セグメントが生産された。

【0064】

工程2:

24時間後、45gのメチルメタクリレートと300mlのトルエンを、工程1の混合物に加えた。次いで上記溶液を99℃に加熱し、第二段階の重合工程を開始し、その工程を99℃で12時間継続した。

【0065】

上記時間の後、冷却のため上記ポリマーをボトルに移した。生成した溶液は架橋前ポリマーを含み、十分な時間貯蔵できる。この方法で生産されたポリマーの平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーにより358,000Daと見積もられた。この溶液はそれ自体として使用できるが、上記溶液の固体含有量は一般的に30から50%の間で変化する。したがって、熱を使用して上記溶液を乾燥し、第一の段階の接着剤を得ることが好ましい。この接着剤は一般的に、W0 99/02141の接着剤に相当し、蒸発工程の後に、上記ブロックコポリマーの軟性部分の間のある程度の架橋の度合をすでに有する。次いでこの接着剤を、酢酸エチルとトルエンの2:5v/v混合物の2.0g当たり1.0gの割合で溶解する。次いでこの生成した溶液を、特に他に断り書きがなければ以下の実施例で使用した。

【0066】

工程3:

工程2の3.0gの溶液(1.0gの固体接着剤を含む)を、特定されている可塑剤[例えばイソプロピルミリスレート(IPM)、1.0g]と混合し、架橋剤[特に他に断り書きがなければ、メタノール/水3:1v/v中のアジピン酸ジアミン(100ml中0.5g)の溶液の1.0ml]を混合し、一般的に20×20cmの大きさのPET(ポリエチレンテレフタレート)フィルムである基板上に皮膜した。次いでこれを80℃で20分加熱し、PETレリースライナーでカバーし、40℃で24時間放置して、架橋を完成した。20×20PETフィルムは典型的に、10×2.5cmの大きさの断片に切断される。

【0067】

PET断片は一般的に、以下の試験を受ける：

Bakelite 180° 剥離強度試験

Peel強度を、25mmの幅で100mmの長さのPET断片に各サンプルを皮膜し、上記断片をベークライトプレートに適用することによって測定した。次いで、300gの加重のローラーを、その上に前後させて転がし、サンプルをプレートに張り付けた。その後上記サンプルを、300mm/分の速度で180°の角度で剥ぎ取り、剥離力を測定した。他に特に断り書きがなければ、剥離力はこの試験によってここで測定される。

【0068】

実施例2

1) 分子量及び分子量配分

表1及び1aは、後に本発明の接着剤を形成するために使用される一定範囲のブロックコポリマー接着剤の重合条件、及び他の特性（分子量及び粘着性）を要約する。

【0069】

【表1】

		EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3	EBDMX-4
第一工程	EHA	129	258	115	115	115	115
	DA	21	42	84	84	84	84
	BA			115	115	115	115
	EA						63
	4EG	0.12	0.48	0.72	0.72	0.5	0.35
	Cat	0.1	0.033	0.075	0.05	0.05	0.05
	Ethy Ac	300	350	200	300	400	300
	トルエン			200	100	100	100
第二工程	MMA	15	30	45	45	45	45
	トルエン	200	200		100	300	300
結果	固体%	35	46		39		
	粘着	弱	並	並	最高	良	弱

【0070】

いくつかの上記接着性ポリマーの分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーを使用してポリスチレンに対して算出された。この結果は、以下の表1aに示されている。

【0071】

【表1a】

コード名	EDX-1	EDX-2	EBDX-1	EBDX-2	EBDX-3
分子量	112,000	155,000	199,000	335,000	311,000

コード名	EDMX-1	EDMX-2	EBDMX-1	EBDMX-2	EBDMX-3
分子量	161,000	233,000	262,000	>>400,000	358,000

【0072】

EHA: 2-エチルヘキシルアクリレート

DA : ジアセトンアクリルアミド
BA : ブチルアクリレート
EA : エチルアクリレート
4EG : テトラエチレングリコールジメタクリレート
Cat : 触媒(Perhexa MC, Nihon Oil and Fat Co.)
EtHyAc : 酢酸エチル
MMA : メチルメタクリレート

表中のモノマーと触媒の数値はグラムである。

溶媒の数値はmlである。

分子量はポリスチレンに対して計算される。

EBDMX-2の分子量は、ゲル形成のため得ることが不可能であり、その分子量はEBDMX-3の分子量よりかなり大きいと示唆される。

EBDMX-2をさらに使用して特徴付けた。

【0073】

実施例3：ニトログリセリンバッチ

一つの望ましいタイプのバッチは、ニトログリセリンバッチである。バッチ中の多量のニトログリセリンが重要である。ニトログリセリンは液体であり、接着剤をより軟化し、そのため架橋が必要である。したがって、ニトログリセリンバッチが本発明に従って作成できるかどうかを確立するために、以下の実験を実施した。

【0074】

主な問題は、ニトログリセリンを架橋する能力、及び接着剤の付随する分解に関する。かくして、架橋工程の間のニトロエステル結合の安定性をチェックした。

【0075】

ニトログリセリンは入手不可能であるため、モノ硝酸5-イソソルビド(5-ISMN)を代わりに使用した。ニトログリセリンと5-ISMNの両者は、共通してニトロエステル基を有する。もし5-ISMNが架橋工程の間で安定であるならば、ニトログリセリンも安定であるはずである。

a) サンプルパッチの調製

【0076】

【表2】

	サンプル1	サンプル2
接着剤* (g)	1.0	1.0
5-ISMN (g)	0.1	0.1
GML (g)	0.05	0.05
IPM (g)	0.8	0.8
ジエチレントリアミン (g)	0	0.02

【0077】

*実施例1, 工程2の製品

GML-グリセリンモノラウレート、浸透エンハンサー

80℃で15分の加熱

b) ISMN測定

ISMN含有パッチを、36℃で24時間エタノール抽出に掛けた。

HPLC

カラム: ODS (オクタデシルシラン) タイプ

カラム温度: 40℃

溶媒: 1.5gの酢酸アンモニウムと1.0gの酢酸を含む500mlの水と、
200mlのメタノールの混合物

検出波長: 250nm

製薬接着剤重量によって回収されたISMNのピークの高さは、以下のものであった:

サンプル1について 0.076及び0.080

サンプル2について 0.073及び0.080

かくして、架橋工程の間で分解は生ぜず、本発明の接着剤はニトログリセリン皮膚透過パッチの調製において安定して使用できることが明らかとなった。

【0078】

実施例4: 利用可能な可塑剤

0. 6 g の可塑剤を使用する以外実施例 1, 工程 1 から 3 に従って、PET フィルムを調製した (10×2. 5 cm)。以下の可塑剤を試験した：(1) イソプロピルパルミテート、(2) メチルオレエート、及び (3) オリーブ油。

可塑剤 (1) 及び (2) を含む架橋化接着剤のそれぞれは、有用な接着剤を生産するのに十分に機能した。しかしながら、オリーブオイルは、接着剤 (3) から表面に流れ出て、フィルムは接着特性を有さなかった。

かくして、油性成分が上記接着剤とある程度の適合性を有するのであれば、軟化剤若しくは可塑剤として使用できる。

【0079】

実施例 5：軟化剤の量

以下に示すような各種の量のイソプロピルミリストレート (IPM) 若しくはメチルオレエート (MO) のそれぞれを使用する以外、PET フィルムを実施例 1 のように調製した。

【0080】

【表 3】

IPM の量 (g)	特性
0. 05, 0. 1,	堅くて粘着性、紙剥性あり
0. 2, 0. 4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0. 6 から 1. 6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2. 0	非常に柔軟、紙剥性なし、使用可能
3. 0	非常に微弱な接着、使用不可能

【0081】

「紙剥性」は、新聞紙のような粗い表面を有する紙からテープを剥がした際に、一度以上の適用の後に、セルロース繊維がテープと共に剥がされることを意味する。

【0082】

【表 4】

I PMの量 (g)	特性
0.05, 0.1,	堅くて粘着性、紙剥性あり
0.2, 0.4,	堅くて粘着性、紙剥性なし
0.6から1.6	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
2.0, 3.0	非常に微弱な接着、使用不可能

【0083】

実施例6：架橋剤の量

以下のようなメタノールと水中のアジピン酸ジアミンの各種の量を使用すること以外、実施例1に従ってPETフィルムを調製した：0.1, 0.2, 0.3, 0.6, 1.0, 1.6, 2.0, 4.0及び7.0ml。

接着剤の物性に対する効果は、以下の表5に示される。

【0084】

【表5】

アジピン酸ジアミン 溶液の量 (ml)	特性
0.1から0.3	堅くて粘着性、剥離時に接着剤の一部が紙に残る
0.6から2.0	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性、紙剥性なし
4.0から7.0	過剰な架橋で接着性なし、使用不可能

【0085】

実施例7：水蒸気浸透性

高い水蒸気浸透性 (wvp) は、特に皮膚に対するテープの長期的適用のための、皮膚刺激を減少するのに重要である皮膚に対する高い呼吸特性を意味する。

異なる量の可塑性で調整された二つのサンプルテープを、wvpの測定のために使用した。National Starch社から入手可能である商業的なアクリル接着剤もまた、参考サンプルとして使用した。

その結果が以下の表6に示されている。PET断片を、実施例1に従って調製した。

【0086】

【表6】

*サンプル組成

	サンプル1	サンプル2	サンプル3
接着剤 (g)	1.0	1.0	0
アジピン酸ジアミン (ml)	1.0	1.0	0
National Starch Adhesive (g) ⁽¹⁾	0	0	1.0

【0087】

(1) Grade No. 387-2287

*サンプル1及び2に対する混合溶液の調製

工程2に従って調製された接着剤を、酢酸エチルとトルエンの混合物中に30重量%で溶解した。

*試験接着フィルムの調製

サンプル1、2及び3の溶液を、PETリリースライナーに皮膜し、80℃で15分間乾燥させた。フィルムをプレスローラーの補助でフィルター紙に移した。次いで、紙ベースの接着フィルムをwvp試験にかけた。結果に影響のないように、高い水分透過性のため焼き付けフィルムとして紙を選択した。

*蒸発透過性特性

30mlの水を含む100mlのビーカーを、サンプルフィルムで封をした。これらを、24時間40℃のオープンで放置した。24時間での重量の損失を各ビーカーで測定し、これらの値を接着剤の水分透過性の値に変換した。

蒸発透過性の値が、以下の表7に示されている。単位は、 $\text{mg}/\text{cm}^2 \times 24$ 時間である。

【0088】

【表7】

	接着剤の 厚さ	水分損失	w v p	6 μ m の w y p (計算値)
	(μ)	(g)	(mg/cm ² 日)	(mg/cm ² 日)
National Starch	6.5	1.3	45.8	49.8
接着剤	7.9	1.04	36.7	48.4
接着剤	7.3	2.63	92.9	113
(1.2g IPM)	6.6	2.98	105	116
接着剤	5.4	2.98	105	95.1
(0.6g IPM)	5.8	3.01	106	102
非被膜フィルター紙*	143	13.24	467	

【0089】

*紙の厚さは一定であり、この欄の上記数字には含まれない。

架橋化接着剤の蒸発透過性は、商業的なアクリル接着剤のものよりかなり大きいことが明らかに示される。より多量のIPMを有する架橋化接着剤は、少量のIPMを有するものより優れた蒸発透過性を有することもまた注目に値する。

【0090】

実施例8：薬剤含有バッチの安定性

4種の処方に対する活性成分及び非活性成分が、以下の表8に示されている。

【0091】

【表8】

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
接着剤 (g)	0.5	0.5	0.5	0.5
IPM (G)	0.5	0.5	0.5	0.5
アジピン酸ジアミン (mg)	0	1.5	0	1.5
ピロキシカム (mg)	45	45		
ビタミンD ₂ (mg)			100	100
BHT (mg)			2.5	2.5

【0092】

BHT-ブチルヒドロキシトルエン、抗酸化剤

混合して溶液をPETフィルム上に皮膜し、80℃で20分間加熱した。薬剤の含有量を、調製直後と60℃で6日間の貯蔵の後の両者で測定した。

架橋化製薬パッチ、Px-CrとVit-Crを、問題なく調製した。それらは柔軟な感触を有し、皮膚に優しい。可塑剤を含まないものは、不快であり、堅くて粘性であった。

両測定時間でのパッチ中のビタミンD₂とピロキシカムの含有量は、最初の調製の後理論的に考え得る総数の90%以上であると計算され、6日間の後検出される減少は存在しなかった。

【0093】

比較例

Nitto米国特許第5,298,258号は、アクリルエステルとアクリル酸コポリマーを含むアクリル接着剤を開示し、上記接着剤は、80-100%IPMと混合され、アルミニウムトリアセチルアセトナートで架橋され、放射線処理されている。

この特許から我々が選択した接着剤の組成は以下のものである：

2-エチルヘキシルアクリレート	238g
アクリル酸	12.5g
酢酸エチル (溶媒)	150g
AIBN (開始剤)	0.1g
AIBN-アゾ-ビス-イソブチルニトリル	

ここで、この接着剤は、Nitto接着剤と称する。

【0094】

比較例1：Nitto接着剤との比較

両接着剤に対する架橋剤の最適化

この実施例において、PET断片は20mmの幅であった。実施例1の接着剤において、アジピン酸ジアミンを、0.5%の濃度でメタノール+水（19：1容量）で溶解した。

Nitto接着剤を、酢酸エチル中に溶解した。架橋剤（アルミニウムトリアセチルアセトナート）を、0.5%の濃度でアセチルアセトン+エチルアセトン（1：1容量）溶液中に溶解した。

IPMを、両者の可塑剤として使用した。加熱を両者の場合で20分間80℃で実施した。

表8及び9は結果を示す。

【0095】

【表9】

本発明の接着剤

条件	1	2	3	4	5
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
IPMの量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	0	1.5	3.0	6.0	12.0
接着強度 (g/20mm)	≤5	50	45	25	20
追加コメント	粘着性 なし	部分的 に粘着 性なし			

【0096】

【表10】

Nitto 接着剤

条件	1	2	3	4
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
IPMの量 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	0	5.0	10	20
接着強度 (g/20mm)	≤ 5	110	50	10
追加コメント	粘性 なし	部分的 に粘着 性なし		

【0097】

この結果から、本発明の接着剤とNitto接着剤の最適な処方は、両者について条件3であることが示される。

【0098】

比較例2：接着剤の架橋のために必要な時間

接着剤の架橋のために必要な時間は、何も含まない非製薬テープではそれほど重要ではないが、製薬パッチの製造のためには重要である。しかしながら、薬剤安定性の観点から、加熱時間が短ければより好適であり、加熱温度が低ければより好適である。両者の架橋化接着剤(Nitto及び本発明の接着剤)のための加熱時間は、60℃の比較的低い温度で確定された。

両者の接着剤のための架橋剤の最も適切な量を使用して、Nitto接着剤の架橋に必要な時間は20分である一方、本発明の接着剤については10分であり、そのことは製薬パッチに有利である。

【0099】

比較例3：薬剤の飽和濃度

エストラジオール（疎水性薬剤）とピロキシカム（親水性薬剤）を、二つの接着剤中の飽和濃度を確立するために試験した。上述の表9及び10のそれぞれの処方3を使用した。その結果が表11及び12に要約される。

【0100】

【表11】

架橋しなかった一方、エストラジオールパッチは架橋した。本発明の接着剤では、問題は生じなかった。

どの程度の量の架橋剤がNittoピロキシカムパッチに必要なものであるのかを見出すことを実施した。

表13は、架橋剤の最小量を見出すための実験の結果を示す。

【0105】

【表13】

ピロキシカムを含む Nitto 接着剤から得られた接着試験結果

条件	1	2	3
接着剤の量 (g)	1.0	1.0	1.0
IPMの量 (g)	1.0	1.0	1.0
架橋剤の量 (mg)	10	20	40
ピロキシカム (mg)	30	30	30
接着強度 (g/20mm)	≤5	≤5	45
追加コメント	接着なし	接着なし	

【0106】

この表から、ピロキシカムを含むNitto接着剤に十分な架橋を与えるための架橋剤の量は、何も含まないNitto接着剤の4倍以上であることが明らかである。

ピロキシカムは弱塩基性であるため、カルボン酸（接着剤中のアクリル酸）に対してアフィニティーを有する。接着剤システム中のピロキシカムがアクリル酸と反応する際、この反応はアクリル酸とA1カチオンの反応と競合する。この後者の反応は架橋反応である。それ故理論上、ピロキシカムの存在下では、架橋剤（A1化合物）の量は、架橋を完成するためにずっと多くなければならない。

【0107】

比較例5：Nitto接着剤中の薬剤の安定性

実施例8において、ビタミンD₂とピロキシカムの両者の安定性が、本発明に接着剤について示される。同様の実験を、Nitto接着剤について実施した。

4種の処方に対する活性成分と非活性成分が、表14に示される。

【0108】

【表14】

成分	Px-No-Cr	Px-Cr	Vit-No-Cr	Vit-Cr
Nitto 接着剤 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0
I P M (G)	1.0	1.0	1.0	1.0
Al トリアセチルアセトナート (mg)	0	40	0	40
ビロキシカム (mg)	90	60		
ビタミンD ₂ (mg)			200	200
BHT (mg)			5.0	5.0

【0109】

混合した溶液をPETフィルム上に皮膜し、80℃で20分間加熱した。薬剤の含有量を、調製の直後と60℃で6日間の貯蔵後に測定した。

ビロキシカムは調製工程の間と60℃で6日間の加熱後の両者で安定である一方で、ビタミンD₂は調製工程の間で約30%まで分解しただけでなく、可塑剤を欠いたNitto接着剤において6日間の貯蔵期間の間でさらに20%分解した。

【0110】

比較例6：抗菌活性

実施例1において調製された接着剤の抗菌効力を、商業的に入手可能な物質と比較した。

以下の製品を評価した：

実施例1の接着テープ

活性化化合物

なし（コントロール）

酢酸クロルヘキシジン

0.5%w/w

酢酸クロルヘキシジン

1.0%w/w

Bactigras（登録商標）殺菌チュールGras Dressing

活性化化合物

製造者/供給者

ロットナンバー

酢酸クロルヘキシジン	Smith & Nephew	983308303
O. 5%	Medical Limited	
	PO Box 81	
	Hessle Road	
	HULL HU3 2BN	

全てのサンプルを室温で貯蔵した。

【0111】

培養培地

以下の生物学的培養培地を使用した：

Nutrient Agar (LabM; LAB8)	—	NA
Mueller Hinton Agar (Oxoid; m137)	—	MHA
Tryptone Soy Broth, USP (LabM; LAB4)	—	TSB
Maximum Recovery Diluent (DWS; G50011)	—	MRD

全ての培地を、製造者の説明書及びStandard Microbiology Method SMM/DWS/020/09に従って調製した。

【0112】

細菌株

以下の生物を、試験製品の抗菌活性を評価するために使用した：

種	Type Culture Code	DWS Culture Code
Escherichia coli	ATML 25922	DWC 2415
Pseudomonas aeruginosa	ATML 9027	DWC 1766
Staphylococcus aureus	ATML 6538	DWC 1764

全ての生物をDWS培養コレクションにおいて事前に培養し、使用しない場合は $-80 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。

【0113】

方法：

細菌接種物の調製

上記記載の各細菌株を、滅菌NAプレート上に凍結ストックからサブカルチャーし、 24 ± 6 時間 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ でインキュベートした。

純粋な培養物の存在を確認するために各インキュベートプレートを用意深く観察した後、4若しくは5の単離したコロニーに滅菌細菌学的ループで接触し、等量のTSBの滅菌20ml内にサブカルチャーした。TSBを24±6時間37±1℃でインキュベートし、濃厚なブロスカルチャーを生じた。

各ブロスカルチャーを使用して、O₁₅McFarlandスタンダードのものと同等な濁度を有する標準化細菌懸濁液を生じた。これは、必要とされる濁度が得られるまで、滅菌した9mlの等量のMRDにブロスを滴定して加えることによって得られた。

【0114】

アガープレートの調製

試験製品と細菌カルチャーの各組み合わせに対して、3の滅菌MHAプレートを用意し、それぞれの組み合わせを90mmのペトリ皿に約4mmの均一の深さに注いだ。実験操作の各日について、さらなるMHAプレートを調製して、無菌コントロールとして使用した。

【0115】

抗菌活性の測定

各標準化細菌懸濁液を使用して、上記懸濁液に滅菌スワブを浸し、アガー表面全体をストリークすることによって、試験製品当たり3個のMHAプレートの表面にイノキュレートした。これを二回繰り返して、均一に範囲を確保するように各時間でプレートを回転させた。継続する前にプレートを乾燥させた。

滅菌コルクバーレルを使用して、各試験製品から9×20mmのディスクを切り取った。製品の間を動かす際に、その道具をエタノールに浸し、混在を防ぐため炎を通過させた。

試験製品及び生物の各組み合わせについて、三重の試験プレートを調製した。各20mmディスクを適切にイノキュレートしたプレートの中央に配置し、アガーとの完全な接触を確保した。

一度以上各ディスクを押さえつけた後、全てのプレートを24±2時間37±1℃でイノキュレートした。滅菌コントロールプレートを、各バッチで含ませた。

各インキュベートプレートを、ディスクの周りの透明な領域の存在について調べ、どこで細菌の増殖が阻害されているか調べた。もし上記領域が存在したならば、直径測定電気的ノギスを使用してその直径を測定した。ディスクの直径は、全体の領域の直径に含まれた。

【0116】

【表15】

ディスク感受性法を使用して測定された実施例1の試験テープについての結果と
Bactigras（登録商標）製品についての結果

サンプルコードと記載	試験生物	阻害領域の直径 (mm)	
		三重試験	平均
032/99/001 試験テープ コントロール	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	24.74*	24.9
		25.64*	
		24.25*	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし	阻害なし
		阻害なし	
		阻害なし	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	26.48	25.6
		25.60	
		24.70	
032/99/002 試験テープ 酢酸クロルヘキシジン 0.5%	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	33.94	33.6
		33.32	
		33.47	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	28.06	28.8
		28.28	
		30.11	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	37.77	37.8
		37.60	
		37.96	
032/99/003 試験テープ 酢酸クロルヘキシジン 1.0%	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	34.76	35.2
		35.05	
		35.89	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	31.63	31.5
		31.20	
		31.71	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	37.90	38.4
		38.63	
		38.73	
032/99/004 Bactigras（登録商標） 酢酸クロルヘキシジン 0.5%	<i>Escherichia Coli</i> ATML 25922	23.00	23.9
		24.05	
		24.59	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATML 9027	阻害なし	阻害なし
		阻害なし	
		阻害なし	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATML 6538	25.40	25.1
		24.64	
		25.30	

【0117】

*不定形領域：示された直径は観察された最大値である。

かくして、本発明の接着剤は、活性成分が存在しなくとも抗菌活性を示すようであるだけでなく、阻害のより大きい領域によって示されるように、Bactigras

製品よりも効果的に活性成分を輸送するように機能することが明らかである。この効率性は、*P. aeruginosa*が酢酸クロルヘキシジンを含む本発明のテープによって影響されるが、Bactigrasはそれができないことから明らかである。

【0118】

実施例9：アセト酢酸アリルで調製されたポリマー

1. ポリマー合成

接着性化合物を一工程合成で調製した。

100 gの2-エチルヘキシルアクリレート、100 gのブチルアクリレート、及び55 gのアセト酢酸アリルを混合し、均一な溶液を得た。上記溶液をフラスコに配置し、250 mlの酢酸エチルを加えた。上記溶液を窒素環境下で65℃に加熱し、次いで10 cm³の酢酸エチルに溶解した0.04 gのCCC'-アゾビスイソブチロニトリルを加えた。重合を24時間で進行させた。

その後、冷却のため上記ポリマーをボトルに移した。酢酸エチルを上記ポリマー溶液に加え、33.3%のポリマー溶液を得た。生成したポリマー溶液を、実施例1の工程2に従って乾燥した。この方法で生産されたポリマーの平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーによって635,000 Daと見積もられた。

【0119】

2. 架橋反応

かくして得られ、実施例1の工程3に従って調製されたポリマー溶液、0.8 gの可塑剤、及び0.6 ccのメタノール中のアジピン酸ジアミン（100 cc中に0.5 g）の混合物を混合し、PETフィルム上に皮膜した。これを80℃で20分間加熱し、引き続き60℃で24時間放置して、架橋反応を進行させた。選択された可塑剤は、イソプロピルミリスレートとメチルオレエートであった。

【0120】

3. オイルゲル接着剤の物性

二つの接着剤の物性を測定した。その結果が、以下の表16に示されている。

【0121】

【表16】

油性物質	特性	厚さ (μm)	接着強度 (g/20mm)
イソプロピル ミリステート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	90	80
メチル オレエート	柔軟で柔らかい感触、滑らかな剥性 紙剥性なし	85	95

【0122】

実施例10：好ましい架橋前接着剤

スケールアップ

以下のものが、産業上の生産のために最初の架橋前接着剤をスケールアップする方法である。

リアクター：120℃まで過熱可能な加熱システム、還流コンデンサーシステム、±2℃の温度コントロールシステムを備えた、300リットルの内部容量。

重合の第一工程（85℃、6時間）

【0123】

与えられるモノマー、溶媒及び開始剤は、以下の通りである：

		(kg)
BA	(ブチルアクリレート)	23.2
2EHA	(2-エチルヘキシルアクリレート)	22.6
DAAM	(ジアセトンアクリルアミド)	15.6
VAc	(酢酸ビニル)	3.0
TEGDMA	(テトラエチレングリコールジメタクリレート)	0.12
Perhexa MC		0.12
酢酸エチル		44
トルエン		22.4

【0124】

第二工程（105℃、6時間）

第一工程の後、9.2kgのMMA及び40kgのトルエンを混合物に加え、

重合を継続した。

二つの工程の重合の後、開始剤はほぼ完全に消費され、生じたポリマーの一部となる。分解データ及び反応条件に基づいて、開始剤の残量は、10ppm未満であると計算される。

【0125】

実施例11：代替的組成物

モノマー組成及び反応条件

3種のさらなる接着性ポリマーのモノマー組成が、以下の表17に示されている。数字は重量（g）を示す。

【0126】

【表17】

モノマー	A	B	C
BA	23.2	23.2	23.2
2EHA	22.6	22.6	22.6
DAAM	15.6	10	5
TEGDMA	0.12	0.12	0.12
Vac	3	3	3
MMA	9.2	9.2	9.2

【0127】

溶媒は、酢酸エチルとトルエン（60+20）（g）の混合物であった。開始剤は0.01gのPerhexa MCであった。反応温度は90℃であった。反応時間は15時間であった。

【0128】

実施例12：架橋反応及び物性

架橋反応

実施例9の接着剤を使用して、0.8gのIPM若しくはメチルオレエート、及びメタノール水中の0.6mlのアジピン酸ジアミン（100ml[メタノール70及び水30]中に0.5g）を使用する点を除いて、実施例1のものと

同様な方法で接着性ポリマー溶液を調製した。上記溶液を混合し、PETフィルムに皮膜し、次いでそれを80℃で20分間加熱し、その後60℃で24時間放置して、架橋を完成させた。

参考として、可塑剤を含まない架橋化サンプルもまた調製し、その物性を測定した。

【0129】

物性

各サンプルを、ベークライト剥離強度試験にかけた。

*紙への適用及び除去試験法

サンプルの断片を新聞紙に適用した。次いで、300gの加重のローラーをその上で前後に動かし、紙に断片を張り付けた。その後サンプルを剥がし、(1)紙上の残余接着剤の存在及び(2)接着剤の紙剥を観察した。

その結果が、以下の表18から23に示されている。

【0130】

【表18】

ポリマー (EDX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
インプロビル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	90	50
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	55
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	80	750

【0131】

【表19】

ポリマー (EDMX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	95	60
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	60
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1150

【0132】

【表20】

ポリマー (EBDX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	70	65
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	90	850

【0133】

【表21】

ポリマー (EBDMX-1)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	70
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	90	70
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1250

【0134】

【表22】

ポリマー (EBDX-2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
イソプロピル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	60
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	80	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	85	1350

【0135】

【表23】

ポリマー (EBDMX-2)

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接着強度 ($\text{g}/2.5\text{mm}$)
インプロビル ミリステート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	85	75
メチル オレエート	(柔軟で柔らかい感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性なし	100	75
なし	(堅い感触) 剥離時に残余接着剤なし 紙剥性有り	80	1450

【0136】

実施例13

可塑剤の量を変化させて剥離強度を変化させること

(1) 可塑剤の量の変化

実施例1に従って接着剤を調製した。可塑剤の量は表24に示したようにした。
すべてにおいて、7つの異なる接着剤の各々について2つのロットを調製した。

【0137】

【表24】

接着剤ロット	1	2	3	4	5	6	7
接着剤 (g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ミリスチン酸イソステアール (g)	1.2	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0
架橋剤 (mg)	5	5	5	5	5	5	5
剥離強度 ($\text{kg}/2.5\text{cm}$)	0.025	0.025	0.025	0.05	0.12	0.17	0.60
	0.02	0.02	0.025	0.07	0.11	0.20	0.55

【0138】

ベークライト180° 剥離強度試験

剥離強度は、各試料をPET片上に25mm幅、100mm長さで被覆し、ベークライト板に片を塗布することにより測定した。ついで、300gで負荷されたローラーを前後に回転させ、試料をプレート上に確保した。その後試料は180°の角度で300mm/分の速度で剥離し、剥離力を測定した。特定しないかぎり、剥離力はここではこの試験で測定する。

【0139】

可塑剤の量はテープの物理特性に影響を与える最大の要素の1つである。この場合、IPMでの減少は、テープの剥離強度を明らかに増加させる。

【0140】

(2) 架橋剤の量

表25は、架橋剤とIPMの量を変化させるときのテープの処方と剥離強度を要約したものである。可塑剤と架橋剤の量は記した通りである。

【0141】

【表25】

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
接着剤 (g)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
IPM(G)	0.8	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
架橋剤 (mg)	4	3	2	3	2	1.5	1.25	3	2	1.5	1.25
剥離強度 (g/2.5cm)	27	25	40	47	55	70*	80*	47	63	97*	107*

*は、いくつかの接着剤が試験後にベークライトに残ることを示す。

【0142】

架橋剤の量が減少するとき、テープの架橋剤密度が減少し、より柔らかな接着剤がより強い剥離強度を有するようになることが見られる。

良好な剥離強度と粘着の最高の組み合わせは、表25において、接着剤5と9のケースである。

【0143】

[実施例14]

架橋剤としてのジエチレントリアミン

実施例11からの接着剤Bを用いて、オイルゲルテープを調製した。架橋条件は実施例12で述べた通りとしたが、ただしアジピン酸ジアミンの代わりにジエチレントリアミンを用いた。ジエチレントリアミンはメタノールに溶解して、2%w/w溶液を形成し、用いた溶液の量は20mgのこの架橋剤を含んでいた。

結果を表26に示す。

【0144】

[表26]

可塑剤	特性	接着剤の厚さ (μm)	接 着 強 度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
ミズン酸イソペンチル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず 紙が離れない	700	30
レイン酸メチル	(軟らかく穏やか感触) 除去したとき接着剤が残存せず 紙が離れない	65	35

【0145】

[実施例15]

ISMNパッチ

実施例10からの接着剤を、アジピン酸ジアミンの代わりにジエチレントリアミンを用い、0.1gのイソソルビドモノニトレート及び0.05gのグリセリンモノラウレートを追加した以外は、実施例12に従って架橋した。

【0146】

[実施例16]

ISMNパッチ (比較)

IPMを用いない以外は実施例8と同様にパッチを調製した。

【0147】

[実施例17]

物理的特性

実施例15と16の接着剤のインビトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表27に要約する。

【0148】

【表27】

	特性	実施例15からのパッチ	実施例16からのパッチ
1	ラット皮膚上に24時間(mg/cm ²)置いたときの放出されたISMNの量	0.34	0.21
2	接着強度(g/25mm)	70	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0149】

[実施例18]

テトロステロンパッチ

実施例10からの接着剤を、0.1gのテストステロン及び0.05gのラウリン酸ジエタノールアミドを添加した以外は、0.6gのIPMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。

【0150】

[実施例19]

テストステロンパッチ(比較)

IPMを用いない以外は実施例18と同様にパッチを調製した。

【0151】

[実施例20]

物理的特性

実施例18と19の接着剤のインビトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表28に要約する。

【0152】

【表28】

	特性	実施例18からの パッチ	実施例19からの パッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²)置いたときの放出 された ISMN の量	1.03	0.77
2	接着強度 (g/25mm)	90	650
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0153】

【実施例21】

再生試験

実施例10からの接着剤を、0.6gのIPMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。対照として、日本ファルマコビアからの包帯（ニチバン社日本製）を用いた。

テープはヒトの前腕に塗布し、約30分後、それらを剥がし接着強度を測定した。テープは再度前腕の異なる部分に塗布し、約30分後剥がした。この操作を3回繰り返した。

結果を図29に示す。

【0154】

【表29】

試料	接着強度 (mg/25cm)		
	1回目	2回目	3回目
オイルゲル	50	45	45
ニチバンばんそうこう	120	15	0

【0155】

[実施例22]

ハイドロキノンパッチ

実施例10からの接着剤を、0.15gのハイドロキノンを添加した以外は、0.6gのIPMを可塑剤として用い、実施例12に従って架橋した。

【0156】

[実施例23]

ハイドロキノンパッチ（比較）

IPMを用いない以外は実施例22と同様にパッチを調製した。

【0157】

[実施例24]

物理的特性

実施例18と19の接着剤のインビトロ薬剤放出、接着、及び他の物理的特性を、下記の表30に要約する。

【0158】

【表30】

	特性	実施例8からの パッチ	実施例9からの パッチ
1	ラット皮膚上に24時間 (mg/cm ²)置いたときの放出 された ISMN の量	3.2	0.4
2	接着強度 (g/25mm)	75	450
3	紙の剥離	無	有
4	剥離したときの接着剤残存	無	無
5	再適用性	有	無

【0159】

[実施例25]

攪拌機、加熱装置、温度計及び還流濃縮器を備えた2リットルのガラス容器に、232gのアクリル酸ブチル、226gのアクリル酸2-エチルヘキシル、100gのジアセトンアクリルアミド、1.2gのテトラエチレングリコールジメ

タクリレート、30gのビニルアセテート、及び92gのメタクリル酸メチルを入れた。600gの酢酸エチル及び200gのトルエンからなる溶媒をついで添加した。PerhexaMC (0.1g)を添加して、重合を開始し、溶液を80℃15時間加熱した。

得られた溶液の21.7gの試料(接着性ポリマーを10.0g含む)を、5.0gのオレイン酸メチルと1.0gの2%ジエチレントリアミン/メタノール溶液と混合し、PETフィルムに塗布し、80℃20分間加熱した。部分的に架橋した接着剤層をついでPET放出ライナーで多い、60°24時間放置して、架橋を完結させた。シートはついで2.5cm幅、10cm長さのテープに切断した。

比較試料のために、同じテープを可塑剤なしで調製した。得られた両方のテープを(10×2.5cm)波型段ボール箱の表面に適用した。ついで、300gの負荷をかけたローラーを前後に回転させて、表面の接着試料を確実にした。試料を室温に2週間放置し、ついで剥離した。残りの接着剤、紙の残り、接着強度を以下のように評価した。

【0160】

【表31】

試料	剥離の現象	接着剤の厚さ (μm)	接 着 強 度 ($\text{g}/25\text{mm}$)
可塑剤あり	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れない 波型段ボール箱に再生可能	80	95
可塑剤なし	剥がしたとき接着剤が残存せず 剥がしたとき紙が離れる 波型段ボール箱に再生不可	85	650

【0161】

本発明の接着剤はこのような適用に有用であることが明らかである。

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成13年1月17日(2001. 1. 17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 接着性ポリマーとそのための可塑剤を含む、生体接着剤としての使用に適した、架橋されている接着性物質において、該接着剤はポリアミン架橋剤により架橋されているケトン基を含み、前記可塑剤は前記接着剤の17%と200%W/Wの間を構成することを特徴とする接着性物質。

【請求項2】 架橋されたケトン基が、架橋前に、実質的にエノール化の傾向を有していない請求項1記載の接着剤。

【請求項3】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも100倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項4】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも104倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項5】 架橋前に、ケト型が、エノール型よりも少なくとも106倍安定である、請求項1又は2記載の接着剤。

【請求項6】 アクリル酸ブロックコポリマーである請求項1乃至5のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項7】 アクリル酸アルキル及び/又はメタクリル酸アルキルモノマー残基を含む請求項1乃至6のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項8】 アクリル酸n-ブチル、メタクリル酸n-ブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、又はメタクリル酸トリデシルモノマー残基又はそれらの混合物を

含む請求項7記載の接着剤。

【請求項9】 極性モノマーの残基をさらに含む請求項1乃至8のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項10】 前記極性モノマーが、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、ビニルピロリドン、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジアセトンアクリルアミド、ビニルアセテート、又はそれらの混合物である請求項9記載の接着剤。

【請求項11】 1以上のケトン基が、脂肪族、オレフィン性不飽和ケトンモノマー残基から提供される請求項1乃至10のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項12】 前記残基が、ケト基を含む脂肪族一塩基酸又は二塩基酸のビニルエステル又はアリルエステルの残基である請求項11記載の接着剤。

【請求項13】 アクリル酸ブチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、及びジアセトンアクリルアミド残基の組み合わせを含む請求項1乃至12のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項14】 前記残基が、約4:4:3の比で存在する請求項13記載の接着剤。

【請求項15】 前記可塑剤が、ミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸メチルである請求項1乃至14のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項16】 前記可塑剤が、接着剤の約17%と71%w/wの間を構成する請求項1乃至15のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項17】 前記可塑剤が、接着剤の約37%と62%w/wの間を構成する請求項1乃至16のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項18】 ポリアミンが、ジアルキルトリアミンである請求項1乃至17のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項19】 ポリアミンが、ジエチレントリアミン又はアジピン酸ジアミンである請求項1乃至18のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項20】 硬いセクションを形成するモノマー残基がスチレン、 α -メチルスチレン、メタクリル酸メチル及びビニルピロリドン、及びそれらの混合物から選択される、ブロックコポリマーである請求項1乃至19のいずれか1

項記載の接着剤。

【請求項21】 モノマーがスチレン及び／又はポリメチルメタクリレートから選択される請求項20記載の接着剤。

【請求項22】 テープとして適用したときに、テープが皮膚に適用でき、皮膚表面の角質層の層を除去せずに、剥がすことができるような接着強度を有する、請求項1乃至21のいずれか1項記載の接着剤。

【請求項23】 1. 6 g/mm乃至8 g/mmの接着強度を有する、請求項22記載の接着剤。

【請求項24】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むテープ。

【請求項25】 医療用途の請求項24記載のテープ。

【請求項26】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含むモノート。

【請求項27】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含む経皮パッチ。

【請求項28】 請求項1乃至23のいずれか1項記載の接着剤を含み、接着剤が薬剤又は抗菌剤を含むテープ又はパッチ。

【請求項29】 含まれる物質が、添付の実施例のいずれかに例示されているものである請求項28記載のテープ又はパッチ。

【請求項30】 実質的にエノール化しないケトン基を含む接着性物質を調製する工程、前記物質にそのための適当な可塑剤を配合する工程、及び同時に、又はその後、さらにポリアミン架橋剤を配合する工程、及び混合して、完全に架橋反応させる工程を含み、前記可塑剤は前記接着剤の17%と200%W/Wを構成する、接着性物質の製造方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Inventor's Application No. PCT/GB 00/00273		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C09J133/04 C09J151/00 A61L15/58 A61K9/70				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS OF SEARCH Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C09J A61L A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Relevance of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.		
X	WO 97 43325 A (DU PONT) 20 November 1997 (1997-11-20) page 4, line 12 -page 7, line 2; claims 1,15,16	1,7,9-12		
X	US 3 293 215 A (JERRY N. KORAL) 20 December 1966 (1966-12-20) column 3, line 64-70	1		
X	GB 1 133 410 A (LUBRIZOL) 13 November 1968 (1968-11-13) page 12, line 58-64 page 12, line 107 -page 13, line 2; example 37	1		
X	US 4 987 186 A (AKIYAMA MAMORU ET AL) 22 January 1991 (1991-01-22) column 4, line 3-27; claim 1	1		
-/-				
<input checked="" type="checkbox"/> X	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> X Patent treaty counterparts are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"C" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" document which may throw doubts as to priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent treaty</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"C" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" document which may throw doubts as to priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent treaty</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"C" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" document which may throw doubts as to priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other event</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent treaty</p>			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
16 May 2000		24/05/2000		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1 M. - 52001 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 362-2545; Tx. 31 651 apo st. Fax (+31-70) 362-2510		Authorized officer Meulemans, R		

Form PCT/IB/2000 (published sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

G ₁ (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *		Relevant to claim No.
X	EP 0 778 317 A (ROHM & HAAS) 11 June 1997 (1997-06-11) claim 1	1
	US 4 737 559 A (KELLEN JAMES N ET AL) 12 Apr 11 1988 (1988-04-12) the whole document	25

1
 Here: PCT/ISA(2) (continuation of second sheet) (July 1990)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

later
 PCT/GB 00/00273

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9743325 A	20-11-1997	AU 2825797 A EP 0897399 A US 5798426 A ZA 9703975 A	05-12-1997 24-02-1999 25-08-1998 09-11-1998
US 3293215 A	20-12-1966	NONE	
GB 1133410 A		AU 433620 A AU 458714 B AU 5381473 A BE 704127 A ES 360165 A NL 6713006 A DE 1642485 A DE 1694567 A DE 1694568 A ES 360162 A FR 1570440 A US 3497467 A US 3520804 A	27-03-1969 18-02-1975 03-10-1974 21-03-1968 01-07-1970 25-03-1968 06-05-1971 15-07-1971 15-07-1971 16-06-1970 13-06-1969 24-02-1970 21-07-1970
US 4987186 A	22-01-1991	JP 1178566 A JP 2037392 C JP 7057863 B DE 3843421 A FR 2625217 A GB 2213157 A, B	14-07-1989 28-03-1996 21-06-1995 13-07-1989 30-06-1989 09-08-1989
EP 0778317 A	11-06-1997	AU 7188896 A BR 9605829 A CA 2191416 A JP 9188852 A	12-06-1997 25-08-1998 05-06-1997 22-07-1997
US 4737559 A	12-04-1988	AU 593101 B AU 7255387 A BR 8702547 A CA 1281841 A DE 3776965 A EP 0246848 A HK 20493 A JP 1996838 C JP 7032797 B JP 62284651 A KR 9511209 B MX 165725 B SG 117692 G US 4847137 A ZA 8703560 A	01-02-1990 26-11-1987 23-08-1988 19-03-1991 09-04-1992 25-11-1987 19-03-1993 08-12-1995 12-04-1995 10-12-1987 29-09-1995 02-12-1992 29-01-1993 11-07-1989 28-12-1988

Form PCT/ISA/DI (patent family member) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.7	識別記号	F I	備考(参考)
C O B F	293/00	C O B F	293/00
C O 9 J	7/02	C O 9 J	7/02
	11/02		11/02
	125/14		125/14
	131/04		131/04
	133/06		133/06
	133/12		133/12
	133/20		133/20
	133/26		133/26
	139/06		139/06
	153/00		153/00
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, K Z, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, S K, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム(参考)	4C076 AA74 BB31 CC18 CC31 DD45E EE07A EE09A EE10A EE12A EE16A EE26A EE49A FF56 FF67 4J004 AA10 AA17 AB01 FA09 4J026 HA11 HA19 HA23 HA32 HA38 HB06 HB11 HB23 HB32 HB45 HB48 HE01 4J040 DB061 DB081 DF021 DF081 DH031 DM001 GA06 HC01 HC04 HC05 HC15 KA16 KA31 LA06 MA14 MA02 PA23 QA00 QA02 QA03 4J100 AG04Q AL03P AL04P AL05P AL09Q AM02Q AM15Q AM19Q AM21Q AG08Q BA12Q CA04 CA05 CA06 JA03		